

PCT

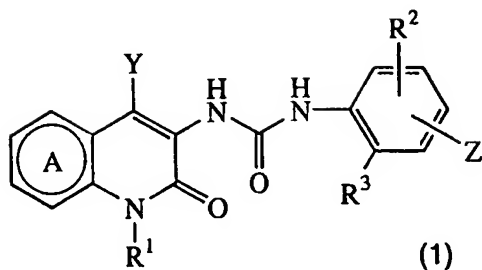
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/435	A1	(11) 国際公開番号 WO00/09505 (43) 国際公開日 2000年2月24日 (24.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04257 (22) 国際出願日 1999年8月5日 (05.08.99) (30) 優先権データ 特願平10/226685 1998年8月11日 (11.08.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 村岡正実(MURAOKA, Masami) [JP/JP] 〒560-0053 大阪府豊中市向丘1丁目1-10 Osaka, (JP) 坂 仁志(BAN, Hitoshi) [JP/JP] 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15 住友製薬西宮寮219 Hyogo, (JP) 大橋尚仁(OHASHI, Naohito) [JP/JP] 〒569-1020 大阪府高槻市高見台6-5 Osaka, (JP)		(74) 代理人 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES (54) 発明の名称 ナフチリジン誘導体 <div data-bbox="406 1260 925 1470"><p style="text-align: right;">(1)</p></div> (57) Abstract Compounds represented by general formula (1), prodrugs thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same which are useful as remedies for hyperlipemia and arteriosclerosis because of having an acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitory effect, wherein the ring A represents an optionally substituted pyridine ring; Y represents optionally substituted alkyl, etc.; R ¹ represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; R ² represents hydrogen or lower alkyl; R ³ represents lower alkyl; and Z represents: 1) -D ¹ -Q (wherein D ¹ represents a bond, divalent C ₁₋₃ hydrocarbyl, etc.; and Q represents hydroxy, carboxy, etc.; or 2) -D ² -M-E-W (wherein D ² represents a bond, a divalent C ₁₋₃ hydrocarbyl, etc.; M represents oxygen, sulfur, etc.; E represents a bond, divalent C ₁₋₃ hydrocarbyl, etc.; and W represents hydroxy, carboxy, etc.		

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



- 5 [式中、環Aは置換もしくは無置換のピリジン環を表す。

Yは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。

R¹は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。

R²は水素原子または低級アルキル基を表す。

R³は低級アルキル基を表す。

Zは、

1) -D¹-Q

- 15 [式中、D¹は結合手または不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Qは水酸基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式：-NR⁴R⁵ (R⁴およびR⁵は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を表すか、またはR⁴およびR⁵が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式：-NR⁸- (R⁸は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基、または低級アルコキシカルボニル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する
- 20

炭素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。)を表す。但し、Qが置換もしくは無置換のヘテロアリール基である場合は、D¹は結合手とはならない。]

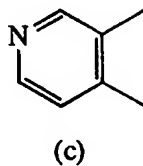
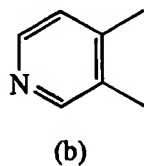
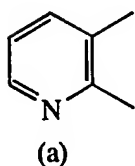
または、

5 2) $-D^2-M-E-W$

[式中、D²は結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Mは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基、または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$ (R⁶は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。)で表される基を表し、Eは結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Wは水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$ (R⁴およびR⁵は前記の意味を表す。)で表される基を表す。但し、Wが水酸基、カルボキシ基もしくは式： $-NR^4R^5$ で表される基の時はEは結合手とはならない。]

15 で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

2. 環Aが式(a)、(b)または(c)：



のいずれかで表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

3. Yが置換もしくは無置換の芳香族基である、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

25 4. R¹が置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のアルケ

ニル基である、請求項 3 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5. 環 A が無置換のピリジン環である、請求項 4 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

6. Y が低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたピリジル基である、請求項 5 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

10

7. Z が式： $-D^1-Q$ で表される基であり、 D^1 が炭素原子数 1 ～ 4 の 2 価の炭化水素基であり、Q が水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$ で表される基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15

8. Z が式： $-D^1-Q$ で表される基であり、 D^1 がメチレン基もしくはエチレン基であり、Q が水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$ (R^4 および R^5 は互いに独立して低級アルキル基を表すか、または R^4 および R^5 が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^8$

20 $-$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基またはベンジル基を表す。) で表される基を 1 個、または酸素原子 1 個を含んでもよい、環を構成する原子数が 5 または 6 個の飽和環状アミノ基を表す。) で表される基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

25

9. Z がヒドロキシメチル基、(1-ピラゾリル)メチル基、2-(1-ピラゾリル)エチル基、(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル基、(1-イミダゾ

- リル) メチル基、2-(1-イミダゾリル) エチル基、(2-メチル-1-イミダゾ
リル) メチル基、(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル基、2-(1,
2, 4-トリアゾール-1-イル) エチル基、(1-ピペリジニル) メチル基、(1-
ピロリジニル) メチル基、(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル基、モルホリ
5 ノメチル基、ジエチルアミノメチル基もしくはジプロピルアミノメチル基である、請
求項5もしくは6記載の化合物またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的
に許容される塩。

- 10 10. Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 D^2 が結合手もしくは炭
素原子数1~4の2価の炭化水素基であり、Mが酸素原子、または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$ で表される基であり、Eが炭素原子
数1~4の2価の炭化水素基であり、Wが水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無
置換のヘテロアリール基、もしくは式： $-NR^4R^5$ で表される基である、請求項6
記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15

11. Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 D^2 が結合手、メチレン
基もしくはエチレン基であり、Mが酸素原子または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C$
($=O$) $NH-$ もしくは $-NR^6-$ で表される基であり、Eが炭素原子数1~4の2
価の炭化水素基であり、Wが水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、また
20 は式： $-NR^4R^5$ (R^4 および R^5 は互いに独立して低級アルキル基を表すか、また
は R^4 および R^5 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさ
らに式： $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキ
シカルボニル基、またはベンジル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子
1個を含んでもよい、環を構成する原子数が5または6個の飽和環状アミノ基を表
25 す。) で表される基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたは
それらの薬学的に許容される塩。

12. Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 D^2 が結合手、メチレン基もしくはエチレン基であり、Mが式： $-NHC(=O)-$ もしくは $-C(=O)NH-$ で表される基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5

13. Zが(2-ピリジル)メトキシ基、2-(2-ピリジル)エトキシ基、(3-ピリジル)メトキシ基、2-(3-ピリジル)エトキシ基、(4-ピリジル)メトキシ基、2-(4-ピリジル)エトキシ基、2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)エトキシ基、3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ基、2-(ジエチルアミノ)エトキシ基、3-(ジエチルアミノ)プロポキシ基、2-(1-ピペリジニル)エトキシ基、3-(1-ピペリジニル)プロポキシ基、2-(モルホリノ)エトキシ基、3-(モルホリノ)プロポキシ基、(2-ピリジル)メトキシメチル基、(3-ピリジル)メトキシメチル基、(4-ピリジル)メトキシメチル基、{3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}メチル基、
- 10 (2-ピリジル)メチルアミノメチル基、(3-ピリジル)メチルアミノメチル基、(4-ピリジル)メチルアミノメチル基、{N-(2-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基、{N-(3-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基または{N-(4-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

20

14. R^2 が水素原子であり、 R^3 がイソプロピル基もしくはtert-ブチル基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

- 25 15. R^2 および R^3 がイソプロピル基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

16. R^2 が水素原子であり、 R^3 がイソプロピル基もしくはtert-ブチル基である、請求項9記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

- 5 17. R^2 および R^3 がイソプロピル基である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

18. Zが式： $-D^1-Q$ で表される基であり、 D^1 が結合手であり、Qが水酸基または式： $-NR^4R^5$ で表される基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロ
10 ロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

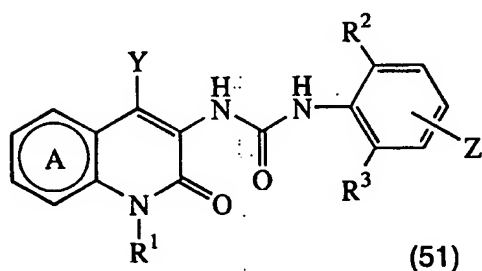
19. Yが式： $-M^1-E^1-T$ (M^1 は結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式： $-NR^{61}-$ (R^{61} は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。))を表し、 E^1 は不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1~8の2価の炭化水素基を表し、Tは水酸
15 基、ハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低
20 級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、置換もしくは無置換のヘテロアリー
ル基、または式： $-NR^{41}R^{51}$ (R^{41} および R^{51} は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^{41} および R^{51} が互
25 いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^{81}-$ (R^{81} は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基または低級アルコキシカルボニル基を表す。))で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭

素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。)もしくは $-C(=O)NR^{4'}$
 $R^{5'}$ ($R^{4'}$ および $R^{5'}$ は前記の意味を表す。)で表される基を表す。)で表される
 基で置換されたフェニル基である、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッ
 グまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5

20. M^1 が酸素原子であり、 E^1 が炭素原子数2～4の炭化水素基であり、 T が
 水酸基もしくは式： $-NR^{4'}R^{5'}$ で表される基である、請求項19記載の化合物も
 しくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

10 21. 一般式(51)



(式中、環A、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびZは請求項1と同じ意味を表す。)で表さ
 れる、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまた
 はそれらの薬学的に許容される塩。

15

22. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ
 またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬。

23. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ
 20 またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアシルCoA：コレ
 ステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤。

24. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ

またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高脂血症または動脈硬化治療剤。

25. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ
5 またはそれらの薬学的に許容される塩の、アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤の製造に於ける使用。

26. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグま
たはそれらの薬学的に許容される塩の、高脂血症または動脈硬化治療剤の製造に於け
10 る使用。

27. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ
またはそれらの薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患
者に於いてアシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を
15 阻害する方法。

28. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ
またはそれらの薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患
者に於ける高脂血症または動脈硬化を治療する方法。